

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia akibat pankreas yang tidak dapat memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif, yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kinerja insulin atau keduanya. Diabetes mellitus telah menjadi penyebab kematian terbesar keempat di dunia.^{1,2}

World Health Organization (WHO) memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang DM yang menjadi salah satu ancaman kesehatan global.³ *World Health Organization* memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Laporan ini menunjukkan adanya peningkatan jumlah penyandang DM sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2035. *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi adanya kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035.²

Diabetes mellitus merupakan penyakit sistemik yang jika tidak ditangani dapat menyebabkan komplikasi kronis. Berbagai komplikasi dapat timbul akibat kadar gula darah yang tidak terkontrol, misalnya neuropati, hipertensi, jantung koroner, retinopati, nefropati, dan gangren.¹ Diabetes mellitus juga dapat menyebabkan infertilitas pada laki-laki terutama gangguan ereksi, gangguan hormon yang mempengaruhi pembentukan spermatozoa, impotensi dan dapat merusak *epididymis*. Hal ini disebabkan karena adanya peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dari penderita DM yang dapat merusak mitokondria sel terutama spermatozoa. Stres oksidatif mengakibatkan kerusakan endotel pembuluh darah dan menyebabkan mikroangiopati yang dapat mengganggu pemberian nutrisi melalui pembuluh darah ke jaringan-jaringan pembentuk spermatozoa sehingga mengganggu proses spermatogenesis pada organ *testis*.^{2,4}

Diabetes mellitus tidak dapat disembuhkan tetapi kadar gula darah dapat dikendalikan melalui diet, olahraga, dan obat-obatan. Untuk dapat mencegah terjadinya komplikasi kronis, diperlukan pengendalian DM yang baik. Diabetes mellitus selama ini hanya diobati melalui obat-obatan antihiperqlikemik dan banyak menimbulkan berbagai efek samping dan dibutuhkan pengobatan adjuvan dengan menggunakan herbal untuk mengatasi diabetes.

Data dari WHO tahun 2010 menyebutkan bahwa pasangan suami istri yang mengalami infertilitas sebanyak 25% dan 64% kelainan berada pada istri dan 36% berada pada suami. Jumlah pasangan infertil di dunia pada tahun 2010 sekitar 48,5 juta pasangan dimana 19,2 juta pasangan merupakan pasangan yang mengalami infertilitas primer dan 29,3 juta pasangan lainnya mengalami infertilitas sekunder⁵. Jumlah ini mengalami peningkatan dari tahun 1990 yaitu sekitar 42 juta pasangan. Angka infertilitas di Indonesia diperkirakan mencapai 10%.⁶ Pada tahun 2012, WHO memperkirakan 50-80 juta pasangan mengalami infertilitas di dunia. Dari 39,8 juta Pasangan Usia Subur (PUS) di Indonesia, 10-15% diantaranya dinyatakan infertil dan diperkirakan 4-6 juta pasangan memerlukan pengobatan infertilitas untuk mendapatkan keturunan. Prevalensi pasangan infertil meningkat pada tahun 2013 sebanyak 15-25%.⁷

Penyebab infertilitas pada pria dikelompokkan menjadi tiga berdasarkan efek pada satu atau lebih dari tingkat pre-testikular, testikular, dan post-testikular.⁸ Kelainan pada tingkat pre-testikular disebabkan oleh kelainan hormon. Kelainan pada tingkat testikular disebabkan oleh kelainan kromosom, gonadotoksin, penyakit sistemik, rusaknya kerja androgen, cedera *testis*, kriptokridismus, varikokel dan idiopatik sedangkan kelainan pada post-testikular disebabkan oleh gangguan saluran ejakulatorius, gangguan sperma, serta gangguan fungsi seksual.⁶

Tingginya angka kejadian infertilitas pada penderita DM seperti sekarang ini menyebabkan perlunya informasi mengenai infertilitas dan cara pencegahan mengurangi infertilitas pada penderita DM dengan informasi mengenai makanan, obat-obatan herbal maupun buah-buahan yang dapat membantu penurunan infertilitas dengan mengontrol kadar gula darah terutama pada laki laki dewasa. Makanan yang dapat mencegah infertilitas pada penderita DM antara lain pisang,

buah delima, sayur bayam, telur, dan salah satunya adalah *goji berry* (*Lycium barbarum*).

Goji berry (*Lycium barbarum*) merupakan buah yang berasal dari Asia, khususnya Cina dimana termasuk kedalam obat-obatan herbal yang telah dipakai sejak 2000 tahun lalu dan memiliki banyak manfaat untuk kesehatan.⁹ Bukti menunjukkan *goji berry* mengandung kandungan makronutrien dalam jumlah tinggi, seperti karbohidrat, lemak, protein, dan serat. Buah keringnya mengandung 68% karbohidrat, protein 12%, dimana masing-masing mengandung 10% lemak dan serat. Komposisi utama dalam *goji berry* adalah *Lycium barbarum polysaccharides* (LBP) dan tingginya kandungan antioksidan sehingga *goji berry* dipercaya dapat meningkatkan jumlah sperma dan kualitas sperma pada laki-laki penderita DM dan dapat menurunkan kadar glukosa darah.¹⁰

Menurut hasil penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Guang-Jiang, dkk, bahwa pemberian LBP dari *goji berry* pada tikus Wistar yang diinduksi streptozotocin dapat meningkatkan spermatogenesis, berat *testis* dan kadar testoteron. Selain itu penelitian yang dilakukan oleh Caili Zhang, dkk, menunjukkan dengan pemberian LBP dari *goji berry* dapat meningkatkan berat *testis*, *epididymis* dan memperbaiki gambaran histopatologis dari mencit yang diinduksi bisphenol A.^{11,9,12}

Pada penelitian yang akan dibuat penulis, *goji berry* yang digunakan adalah ekstrak *goji berry*. Zat yang terdapat pada di dalam ekstrak ini seperti LBP dan vitamin C diharapkan dapat meningkatkan efek potensi *goji berry* dalam meningkatkan berat *testis*, *epididymis*, dan *vesicula seminalis* dan dapat menurunkan kadar glukosa pada tikus model hiperglikemia.

Berdasarkan uraian di atas, penulis tertarik untuk meneliti mengenai pengaruh ekstrak *goji berry* terhadap glukosa darah dan berat *testis*, *epididymis*, *vesicula seminalis* pada tikus Wistar yang diinduksi hiperglikemia.

1.2 Identifikasi Masalah

1. Apakah ekstrak *goji berry* (*Lycium barbarum*) menurunkan kadar glukosa darah tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi hiperglikemia.
2. Apakah ekstrak *goji berry* (*Lycium barbarum*) meningkatkan berat *testis* tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi hiperglikemia.
3. Apakah ekstrak *goji berry* (*Lycium barbarum*) meningkatkan berat *epididymis* tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi hiperglikemia.
4. Apakah ekstrak *goji berry* (*Lycium barbarum*) meningkatkan berat *vesicula seminalis* tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi hiperglikemia.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *goji berry* (*Lycium barbarum*) terhadap glukosa darah dan berat *testis*, *epididymis*, *vesicula seminalis* tikus Wistar yang diinduksi hiperglikemia.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

1.4.1 Manfaat akademik

Manfaat akademik karya tulis ilmiah ini adalah untuk menambah wawasan di bidang andrologi dan endokrinologi mengenai pengaruh *goji berry* terhadap glukosa darah dan berat *testis*, *epididymis*, *vesicula seminalis* pada penderita DM.

1.4.2 Manfaat praktis

Manfaat praktis karya tulis ilmiah ini adalah dapat memberikan informasi kepada dokter, praktisi medis, dan masyarakat mengenai efek mengonsumsi *goji berry* terhadap diabetes dan sistem reproduksi khususnya fertilitas.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Sistem reproduksi pada laki-laki terdiri atas *testis* dan *scrotum*, *epididymis* dan *ductus deferens*, sisa kelenjar ekskretori pada masa embrio yang berfungsi untuk transport sperma, kelenjar asesoris, uretra dan penis. Spermatogenesis terutama terjadi pada dalam *tubulus seminiferus* pada *testis*. Selama proses spermatogenesis dibutuhkan waktu sekitar 74 hari.¹³ Spermatogenesis distimulasi oleh hormon gonadotropik dari hipofisis anterior, yang distimulasi rata-rata pada umur 13 tahun dan terus berlanjut hampir di seluruh sisa kehidupan, namun menurun pada usia tua. Hormon yang memengaruhi spermatogenesis adalah *follicle stimulating hormon* (FSH) dan *Luteinizing-hormone* (LH). FSH berfungsi untuk merangsang sel Sertoli dalam proses spermatogenesis dan LH berfungsi untuk merangsang sel Leydig dalam pembentukan testosteron. Regulasi hormon LH sangat memengaruhi reseptor insulin, hal ini yang menyebabkan ketidakseimbangan kadar glukosa darah dapat memengaruhi hormon reproduksi dalam pembentukan spermatogenesis dan apabila terjadi gangguan spermatogenesis dapat menyebabkan infertilitas.

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang dapat menyebabkan infertilitas, terutama menyebabkan gangguan spermatogenesis karena peningkatan kadar *reactive oxygen species* (ROS) yang berlebih dalam tubuh. Selain peningkatan ROS, hiperglikemia pada diabetes mellitus juga menyebabkan umpan balik negatif pada jalur endokrin sehingga dapat menurunkan kadar produksi FSH, LH, testosteron, dan menyebabkan gangguan pada spermatogenesis.¹⁴

Reactive oxygen species secara fisiologis terutama mempunyai fungsi untuk kapasitas sperma, maturasi spermatogenesis, hiperaktivasi, reaksi akrosom dan menjaga kestabilan membran mitokondria. Tetapi apabila diproduksi dalam jumlah yang berlebihan maka efek yang ditimbulkan oleh ROS adalah kerusakan sel dengan cara merusak integritas DNA sel serta merusak membran mitokondria sehingga menginduksi terjadinya apoptosis sel, ROS juga menginduksi kerusakan DNA sel germinal yang menyebabkan terjadi apoptosis sel germinal. Sehingga menurunkan konsentrasi spermatozoa dan terjadi proses *lipid peroxidation* (POS)

yang akan merusak sel spermatozoa. Kandungan ROS terbanyak pada spermatogenesis disebabkan karena sitoplasma yang cacat dan pembentukan spermatozoa yang belum matang atau abnormal sehingga terjadi *stress oxidative*. Hal ini menyebabkan jumlah spermatozoa menurun sehingga berat *testis* menurun. ROS akan semakin meningkat pada penderita DM disebabkan adanya gangguan pemberian nutrisi melalui pembuluh darah ke jaringan-jaringan pembentuk spermatozoa sehingga menyebabkan kerusakan pada sel spermatozoa dan dapat merusak *epididymis*.¹⁵

Lycium barbarum polysaccharide (LBP) merupakan kandungan utama dalam *goji berry* dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan jumlah spermatozoa sehingga meningkatkan berat *testis*, *epididymis* dan *vesicula seminalis*. *Lycium barbarum polysaccharide* berperan sebagai antioksidan yang dapat menangkal ROS sehingga apoptosis berkurang. *Lycium barbarum polysaccharide* memiliki aktivitas antidiabetik dengan cara meningkatkan translokasi GLUT4 dalam otot sehingga meningkatkan pengambilan glukosa ke dalam sel, sehingga kadar glukosa menurun. *Lycium barbarum polysaccharide* meningkatkan sensitivitas insulin melalui aktivasi p38MAPK-*signaling pathway* sehingga dapat meningkatkan pengambilan glukosa. LBP juga dapat menurunkan kadar TNF- α pada penderita DM yang dapat meningkatkan pengambilan glukosa seluler dan penghambatan sementara resistensi insulin. Ketidakseimbangan kadar glukosa darah menyebabkan gangguan hormonal, karena peningkatan kadar glukosa darah akibat gangguan sensitivitas insulin menyebabkan penurunan hormon reproduksi yang dapat menyebabkan infertilitas.^{14,9}

Lycium barbarum polysaccharide berperan dalam melindungi sistem reproduksi melalui aktivitas antioksidan. Kandungan antioksidan zeaxanthin, vitamin C, dan vitamin E juga berperan dalam mengurangi ROS. Zeaxanthin dalam LBP, merupakan zat antioksidan non-enzimatis larut lemak golongan karotenoid yang memberi warna merah pada *goji berry* dan dapat melindungi sel-sel tubuh dari ROS, terutama pada sel spermatozoa.¹⁶

Vitamin E berfungsi mengurangi peroksidasi lipid pada membran sel dan mengurangi ROS dengan meningkatkan aktivitas enzim endogen dalam plasma

seminal sehingga mengurangi spermatozoa yang rusak. Vitamin C berfungsi sebagai pelindung spermatozoa terhadap kerusakan oksidatif dengan mengurangi efek radikal hidroksil, superoksida dan H_2O_2 sehingga meningkatkan jumlah sperma dan konsentrasi dalam plasma seminal sehingga dapat meningkatkan berat *testis*.¹⁷

Kerusakan oksidatif atau kerusakan akibat radikal bebas dalam tubuh dapat diatasi oleh antioksidan endogen seperti enzim katalase (CAT), *glutathione peroxidase* (GSH-Px), dan *superoxide dismutase* (SOD). Zat-zat antioksidan endogen tersebut dirangsang oleh zat antioksidan eksogen terutama yang terdapat pada LBP untuk melawan ROS dan meningkatkan Bcl-2/Bax yang mempunyai efek anti-apoptosis. *Superoxide dismutase* (SOD) mengkatalisasi reaksi dismutasi dari anion superoksida sedangkan *glutathione peroxidase* (GSH-Px) mengurangi hidrogen peroksida dan peroksida organik yang termasuk peroksida fosfolipid serta memberikan perlindungan terhadap DNA sperma. Enzim katalase (CAT) memiliki peranan penting sebagai katalase yang menguraikan hidrogen peroksida menjadi oksigen dan air.¹⁷

Lycium barbarum polysaccharide pada *goji berry* memberikan efek protektif terhadap spermatozoa melalui jalur endokrin *Hypothalamic pituitary gonadal (HPG) axis*. *Hypothalamic pituitary gonadal axis* berperan dalam regulasi hormon FH dan LSH. LH merangsang sel Leydig untuk menghasilkan hormon testosteron, sedangkan FSH dalam maturasi dan proliferasi spermatogenesis. Ketidakseimbangan hormon LH, FSH, dan konsentrasi testosteron pada penderita diabetes menyebabkan perubahan bentuk dari sperma dan penurunan libido. *Lycium barbarum polysaccharide* membantu dalam meningkatkan regulasi HPG axis sehingga kerusakan pada spermatozoa berkurang dan terjadi peningkatan proliferasi spermatozoa. Peningkatan spermatozoa menyebabkan penambahan berat pada organ reproduksi.¹⁰

1.5.2 Hipotesis Penelitian

1. Ekstrak *goji berry* (*Lycium barbarum*) menurunkan glukosa darah tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi hiperglikemia.
2. Ekstrak *goji berry* (*Lycium barbarum*) meningkatkan berat *testis* tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi hiperglikemia.
3. Ekstrak *goji berry* (*Lycium barbarum*) meningkatkan berat *epididymis* tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi hiperglikemia.
4. Ekstrak *goji berry* (*Lycium barbarum*) meningkatkan berat *vesicula seminalis* tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi hiperglikemia.

